

UDC 616.12/.13-008.331.1:616.24-005-053.8/9

## PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE

## ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

**Vasilyeva L. I.***PhD, associate Professor of the Department of Internal Medicine 3 of Public Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnepr***Kalashnykova O. S.***PhD, assistant Professor of the Department of Internal Medicine 3 of Public Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnepr  
e-mail: oksana.dma@gmail.com***Shashko O. V.***MD, the Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of Municipal Institution «Dnepropetrovsk Regional Clinical Centre of Cardiology and Cardiosurgery» of Dnepropetrovsk Regional Council», Dnepr***Pyvovarova S. A.***MD, specialist of the Department of Functional Diagnostic of Municipal Institution «Dnepropetrovsk Regional Clinical Centre of Cardiology and Cardiosurgery» of Dnepropetrovsk Regional Council», Dnepr***Васильева Л. И.***кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины 3 Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр***Калашникова О. С.***кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины 3 Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр  
e-mail: oksana.dma@gmail.com***Шашко О. В.***заведующий отделения детской кардиохирургии, анестезиологии и интенсивной терапии в Коммунальном учреждении «Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии» Днепропетровского областного совета», г. Днепр***Пивоварова С. А.***врач функциональной диагностики в Коммунальном учреждении «Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии» Днепропетровского областного Совета», г. Днепр  
e-mail: oksana.dma@gmail.com*

**Annotation:** Contemporary registry data indicate that the average age of patients diagnosed with PAH has increased over last 20 years. Older patients are more likely to have multiple comorbidities, have lower functional capacity of cardiovascular system. Thus, etiology of pulmonary arterial hypertension, clinical features of the disease and treatment in young and elder patients may be different.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, right heart catheterization, mean pulmonary artery pressure, dyspnea.

**Аннотация:** Современные реестры пациентов с ЛАГ свидетельствуют о том, что средний возраст пациентов увеличился за последние 20 лет. С возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, снижаются функциональные способности сердечно-сосудистой системы. Таким образом, этиология ЛАГ, клинические проявления заболевания и лечение у пациентов разных возрастных категорий могут отличаться.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, среднее давление в легочной артерии, одышка.

Легочная гипертензия (ЛГ) является редким и тяжелым заболеванием, включающим множественные этиологические факторы и сложные процессы патофизиологии. Несмотря на достижение больших успехов в понимании течения ЛГ и ее лечении у многих пациентов заболевание продолжает прогрессировать, приводя к инвалидизации и смертности [17].

При проведении первых исследований ЛАГ заболевание выявлялось преимущественно у молодых пациентов. Данные регистров пациентов с ЛАГ последних лет свидетельствуют о том, что с течением времени средний возраст пациентов с впервые диагностированной ЛАГ увеличивается, однако причины и особенности течения заболевания у данной категории пациентов остаются мало изученными. Так, в реестре Национального института здоровья 1987

года средний возраст пациентов с ЛАГ составил  $36 \pm 15$  лет [15], тогда как в более поздних реестрах Соединенных Штатов Америки и Франции средний возраст пациентов с впервые диагностированной ЛАГ составил  $50 \pm 15$  лет и  $52 \pm 15$  лет, соответственно [3, 8]. В когорте Великобритании и Ирландии средний возраст пациентов с идиопатической, семейной и анорексиген-ассоциированной ЛАГ составил 50 лет, причем 13,5% пациентов были старше 70 лет [12]. В нескольких исследованиях были выявлены различия в характеристиках ЛАГ у пожилых людей, в том числе более низкие значения срдЛА, больше сопутствующих заболеваний и более низкое соотношение женщин и мужчин [7, 16].

Патогенез ЛАГ тесно связан с сердечным и легочным кровообращением. Этиология ЛАГ, клинические проявления и лечение у



пациентов среднего и пожилого возраста имеют свои особенности и отличаются от таковых у молодых пациентов.

Известно, что возникновение жесткости сосудов системного кровообращения способствует возникновению изолированной систолической гипертензии у пожилых людей, повышая риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13, 14]. Исходя из этого, возрастное ремоделирование сосудистой стенки может оказывать такое же влияние и на легочное кровообращение, приводя к усилению легочного сосудистого сопротивления и увеличению СДЛА [5, 11, 13]. Однако, о возрастных изменениях систолического давления легочной артерии (СДЛА), его детерминантах и прогностическом воздействии мало известно. Кроме того, давление в легочной артерии напрямую зависит от давления наполнения ЛЖ, которое может повышаться у пациентов среднего и пожилого возраста, приводя к диастолической дисфункции ЛЖ [4]. Растущая распространенность сердечно-легочных заболеваний также может способствовать увеличению СДЛА.

К сожалению, в настоящее время нет исследований о распространенности, факторах риска и прогнозе у пациентов пожилого возраста с ЛГ. Понимание причин и особенностей течения ЛГ у пациентов среднего и пожилого возраста, особенно проведение дифференциальной диагностики между ЛГ, ассоциированной с СН, и ЛАГ, особенно важно для выбора тактики ведения и терапии таких пациентов.

#### Материалы и методы

На базе КУ «ДОКЦКК» ДООС с 2007 по 2016 годы катетеризация сердца была проведена у 20 пациентов с предполагаемым диагнозом ЛАГ, из них идиопатическая ЛАГ диагностирована у 16 (80%) пациентов, в том числе у одного ребенка 2009 года рождения. ЛАГ, ассоциированная с диффузными заболеваниями соединительной ткани, диагностирована у 2 (10%) пациентов, с ВИЧ – у 2 (10%) пациентов.

Среди 19 взрослых пациентов с ЛАГ 1 группы преобладали женщины (14 женщин, 5 мужчин). Средний возраст пациентов на момент включения составил 41,3±3,2 года, (40 - 60 лет - 13 пациентов, 20-35 лет - 6 пациентов).

Основными жалобами были одышка при незначительной физической нагрузке или в покое (100%), слабость (75%), боль в прекардиальной области (30%), отеки нижних конечностей (30%), головокружение (25%), сердцебиение (20%), синкопе (20%), увеличение объема живота (10%), кровохарканье и изжога (5%).

Диагноз был подтвержден данными катетеризации правых отделов сердца. Прекапиллярной ЛГ является при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. и давлении заклинивания легочной артерии менее 15 мм рт. ст. [5]. При проведении катетеризации сердца среднее давление в легочной артерии было 57,2±3,9 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии 10,8±1,0 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление – 1066,5±208,2 дин·с/см<sup>5</sup>.

Тест на вазореактивность (проводили с ингаляцией кислорода и вентависа) расценивался как положительный при снижении давления в легочной артерии более, чем на 10 мм рт. ст. или до значения 40 мм рт. ст. Среди 20 пациентов, которым провели катетеризацию сердца тест был сделан 9 (45%) пациентам, из которых у одного он был положительным.

По данным Эхо-КГ СДЛА составило 79,5±5,4 мм. рт. ст., диаметр ствола легочной артерии - 3,1±0,2 см, конечно-диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ) 3,7±0,3 см. Всем пациентам определяли уровень NT pro-BNP, который составил 1225,7±305,3 пг/дл. У 10 (52,6%) пациентов диагностирован II ФК ХСН, у 9 (47,4%) - III ФК ХСН. На момент постановки диагноза дис-

танция, пройденная за 6 мин, составила 289,0 ± 21,7 м. У 8 пациентов при наблюдении в динамике дистанция 6 МТХ через 1 год составила 371,6±20,7 м.

Специфическую терапию по поводу ЛАГ получали 13 (68,4%) пациентов: силденафил – 8 (42,1%), селексилаг – 6 (31,6%), маситентан – 4 (21,0%). На комбинации двух препаратов: силденафил и селексилаг было 2 (10,5%) пациента, селексилаг и антагонист кальция – 2 (10,5%) пациента. Петлевые диуретики принимали - 6 (31,6%) пациентов, антагонисты альдостерона – 11 (57,9%), непрямые антикоагулянты – 2 (10,5%), антиагреганты – 8 (42,1%).

#### Результаты и их обсуждение

В современных реестрах наблюдается тенденция к выявлению ЛАГ в более старшем возрасте. Так, в реестре NIH средний возраст пациентов составил 36±15 лет, а в реестрах Pulmonary Hypertension Connection (PHC) и Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL) около 50 лет (табл. 3). Подобное изменение демографической картины пациентов наблюдается не только между поздними и ранними реестрами, но и с течением времени в рамках одного реестра. Так, в Великобритании и Ирландии за период с 2001 по 2009 год наблюдалось значительное увеличение возраста пациентов, которым диагностируют ЛАГ [15]. В Чешском реестре пациенты, включенные в 2007 году были на 10 лет старше пациентов, которые были включены в реестр до 2007 года [6].

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ в различных реестрах

Показатель	NIH	PHC	French	REVEAL	Российский регистр	КЗ «ДОКЦКК»
Кол-во пациентов, n	194	576	675	2635	376	19
Возраст, годы	36±15	50±17	52±15	50±15	42,5±15,5	41,3±3,2
Женский пол, %	63	70	62	80	85%	73,7
Впервые диагн ЛАГ, %	64	17	18			100

Данное явление объясняется возросшим интересом практических врачей к ЛАГ и внедрением основного метода ее диагностики - катетеризации правых отделов сердца в недавно созданных специализированных центрах. Повсеместно внедрены и практически используются критерии для направления больных в специализированные центры диагностики и лечения легочной гипертензии и тромбоэмболии легочной артерии. Вследствие этого, даже у пациентов старшей возрастной категории с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и отсутствием ЛГ-специфичных симптомов, есть возможность установить диагноз.

Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 41,3 ± 3,2 года, он сопоставим со средним возрастом пациентов в Российском реестре (42,5 ± 15,5 лет) [2], при этом средний возраст пациентов в современных реестрах составляет примерно 50 лет. Более молодой возраст пациентов нашего и российского исследований в сравнении с возрастом пациентов в международных реестрах может являться как демографической особенностью, так и быть обусловлен комплексом причин организационно-тактического характера, в частности, более редкого направления больных для проведения катетеризации сердца.

Среди пациентов с ЛАГ большинство составили женщины (73,7%). Подобный гендерный перекос наблюдается и в других реестрах [15]. Последние эпидемиологические исследования ха-



рактизируются также большей восприимчивостью женщин к заболеванию ЛАГ, но при этом после постановки диагноза продолжительность жизни у женщин больше в сравнении с мужчинами [9].

Явление более высокой заболеваемости ЛАГ при лучших показателях выживаемости у женщин в сравнении с мужчинами получило название «эстрогеновый парадокс». В экспериментальных моделях было показано, что эстрогены и отличия метаболизма половых гормонов могут повышать риск возникновения ЛАГ, а их взаимодействие с серотонином способно усиливать повреждающее действие на сосуды легких.

Однако, не все эстрогеновые соединения оказывают подобный эффект и неясным остается, почему в одних условиях они обладают защитным действием и повреждающим в других [10]. Таким образом, как объяснение сложившегося мнения о том, что ЛАГ является сосудистым заболеванием, но при этом выживаемость при ней обусловлена адаптацией правого желудочка к увеличению постнагрузки, так и изучение гендер-ассоциированных факторов, которые, с одной стороны увеличивают риск возникновения заболевания, а с другой, улучшают прогноз, является чрезвычайно интересным и может в дальнейшем отразиться на особенностях терапии.

Обращает внимание лучшая субъективная переносимость заболевания при более выраженных изменениях гемодинамики у пациентов в молодом возрасте (до 40 лет), в сравнении с пациентами более старшего возраста (40-60 лет). Расстояние, пройденное за 6 мин, незначительно отличалось в двух группах (308,8 ± 44,1 метра против 275,8 ± 22,5 метра), а субъективная переносимость была лучше у молодых пациентов: оценка одышки по шкале Борг - 4 балла против 6 баллов, соответственно. При этом у молодых пациентов NT pro-BNP составил 1900 ± 383 пг/мл, а в старшей возрастной группе - 551,3±17,6 пг/мл. Также для пациентов молодого возраста характерными были более выраженные изменения гемодинамики (среднее давление легочной артерии 69,6 ± 10,0 мм рт.ст. против 51,4 ± 2,4 мм рт.ст и легочное сосудистое сопротивление

1425,0 ± 440 против 809,3 ± 101,7) (табл. 4).

Эти клинические особенности можно объяснить тем, что у молодых пациентов правый желудочек способен сохранять сердечный выброс при высоких показателях легочного сосудистого сопротивления. С возрастом компенсаторные возможности сердца снижаются и симптомы заболевания появляются при меньших значениях легочного сосудистого сопротивления [7, 17].

Таблица 4.

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ различного возраста, абс ± т

Параметры	Возраст, годы	
	20-35 n=13	40-60 n=6
Время до постановки диагноза, месяцы	17,2±3,4 (3 пациента - 6-8 лет)	6,8 ± 1,9
6 МТХ, метры	308,8 ± 44,1	275,8 ± 22,5
Одышка по Борг, баллы	6,5±0,3	4,6±0,4
NT proBNP, пг/мл	1900 ± 383	551,3±17,6
СДЛА, мм рт.ст.	69,6 ± 10,0	51,4 ± 2,4
PVR	1425,0 ± 440	809,3 ± 101,7

#### Выводы

1. Среди 19 пациентов с ЛАГ в нашем центре преобладали женщины в возрасте 40 – 60 лет (58%).
2. Среди пациентов с ЛАГ в возрасте 20 – 35 лет диагноз устанавливается на стадии, когда развились выраженные нарушения гемодинамики вследствие истощения компенсаторных механизмов сердца.
3. В связи с отсутствием ЛАГ-специфичных симптомов у пациентов с диагностированной по данным катетеризации ЛАГ в возрасте 40 – 60 лет, в первую очередь, исключали тромбоэмболию легочной артерии, ИБС и патологию легких.

#### References:

1. Живилю І.О., Радченко Г.Д., Сиренко Ю.М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності / Український кард. Журнал. 2016;1:41-46.
2. Российский реестр пациентов с ЛАГ / Материалы III Российского конгресса по ЛАГ 2015.
3. Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. et al. Pulmonary arterial hypertension: base- line characteristics from the RE-VEAL Registry. Chest. 2010;137(2):376-387
4. Davidson W.R. Jr, Fee E.C. Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease / Am J Cardiol. 1990;65:1454-8.
5. Ehrsam R.E., Perruchoud A., Oberholzer M. et. al. Influence of age on pulmonary haemodynamics at rest and during supine exercise / Clin Sci (Lond) 1983;65:653-60.
6. Jansa P., Jarkovsky J., Al-Hiti H. et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry / BMC Pulm Med. 2014; 14: 45.
7. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idi- opathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry / Cardiol. 2013;168(2):871-880.
8. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hyperten- sion in France: results from a national registry / Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-1030.
9. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era / Circulation 2010; 122(2):156-163.
10. Kleiger R.E., Boxer M., Ingham R.E.. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. A report of six cases / Chest. 1976;69:143
11. Lansing A.I., Rosenthal T.B., Alex M. Significance of medial age changes in the human pulmonary artery / J Gerontol 1950;5:211-5.
12. Ling Y., Johnson M.K., Kiely D.G. et al. Changing demographics, epidemi- ology, and survival of incident pul- monary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland / Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8):790-796.
13. Mackay E.H., Banks J., Sykes B.. Structural basis for the changing physical properties of human pulmonary vessels with age / Thorax 1978;33:335-44.
14. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Borlaug B.A. Age- and gender-related ventricular- vascular stiffening: a community-based study / Circulation 2005;112:2254-62.
15. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study / Ann Intern Med. 1987;107(2):216-223.